

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BW

(11)Publication number : 05-255130

(43)Date of publication of application : 05.10.1993

(51)Int.Cl. C07B 63/04  
 C07F 7/30  
 C07K 3/08  
 C07K 15/14  
 // A61K 31/28  
 A61K 31/28  
 A61K 31/28

(21)Application number : 04-091685

(71)Applicant : ASAI GERUMANIUMU KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 16.03.1992

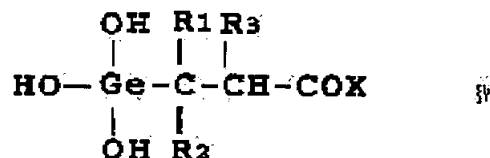
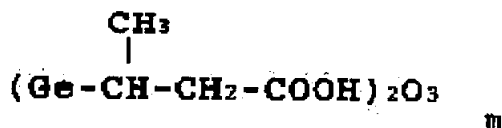
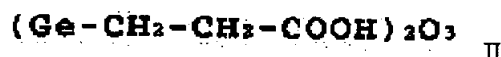
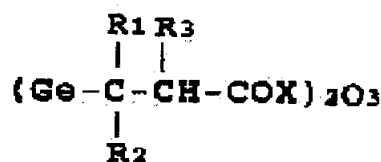
(72)Inventor : KAKIMOTO NORIHIRO  
 NAKAMURA KUNIE

## (54) AGENT FOR CONTROLLING AND IMPROVING MAILLARD REACTION

## (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a Maillard reaction-controlling and improving agent containing a specific extremely low toxic organic germanium compound as a main ingredient and capable of effectively controlling or improving the Maillard reaction in either of the early period and the late period.

CONSTITUTION: The Maillard reaction-controlling and improving agent contains an organic germanium compound of formula I [R1-R3 are H, alkyl such as methyl, ethyl, (substituted)phenyl; X is OH, O-lower alkyl, amino, OY (Y is metal such as Na or K, lysozyme, basic group such as basic amino)] (a compound of formula II or III). As the organic germanium compound of formula I, the compound having the structure of formula IV in water is especially preferable. The agent controls or improves the Maillard reaction, thereby permitting to control or improve the atrophy of a body caused by the complication of a diabete or by aging phenomena and to retard the progress of the diseases, and the agent is a highly safe medicine.



## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

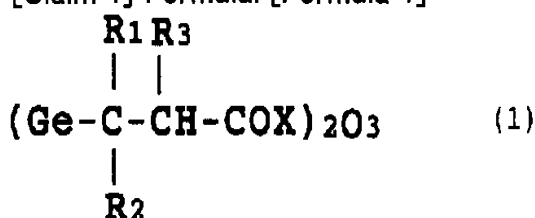
---

**CLAIMS**


---

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula. [Formula 1]

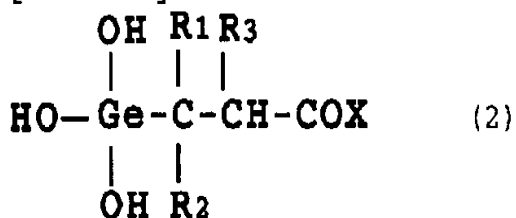


It is the Maillard-reaction suppression improvement agent characterized by making into an active principle the organic germanium compound expressed with (R1 or R3 shows among a formula a hydrogen atom or the salt [Y shows the compound which has basic groups, such as metals, such as sodium and a potassium, or a lysozyme, and a basic amino acid,] by which X is expressed with a hydroxyl group, an O-low-grade alkyl group, the amino group, or OY in the phenyl group which be replaced [ low-grade alkyl groups, such as the same or a different methyl group, and an ethyl group

[Claim 2] The Maillard-reaction suppression improvement agent according to claim 1 to which R1 or R3 makes a base resin the organic germanium compound a hydrogen atom and whose X are hydroxyl groups in a formula (1).

[Claim 3] Set underwater the organic germanium compound expressed with a formula (1).

[Formula 2]



The Maillard-reaction suppression improvement agent according to claim 1 which is what comes out and has the structure expressed.

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

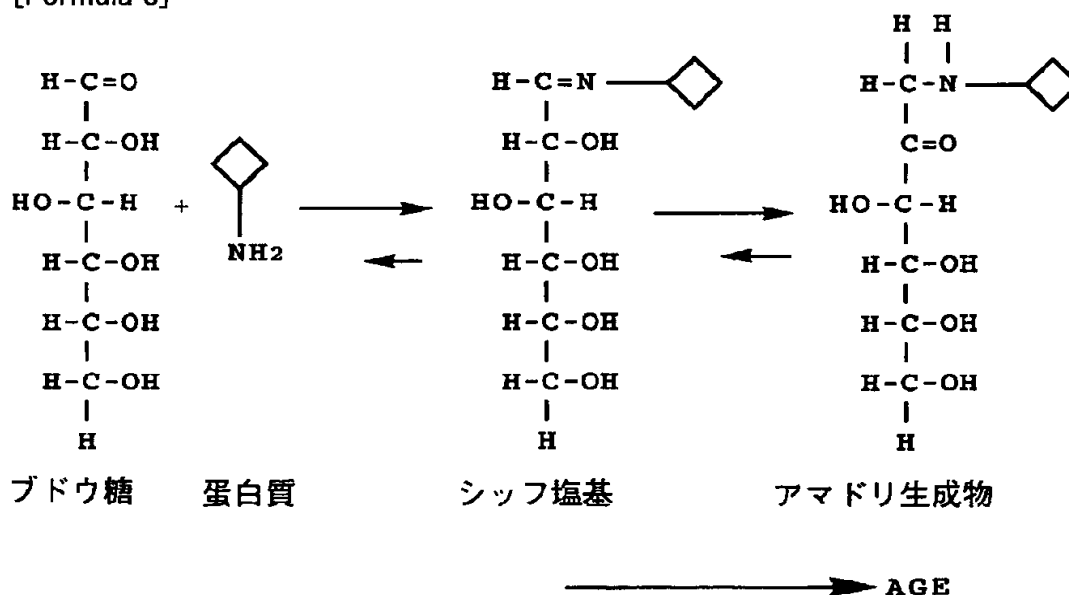
[Industrial Application] this invention relates to the Maillard-reaction suppression improvement agent which makes an organic germanium compound a base resin and shows the outstanding suppression and the outstanding improvement effect in more detail about a Maillard-reaction suppression improvement agent.

[0002]

[Description of the Prior Art] Being generated also in the living body will be expected from the place this Maillard reaction of whose is a non-enzyme-reaction of sugar and protein although a Maillard reaction is the general term of a series of reactions which start in combination with sugar and the proteinic amino group, and finally result in a brown compound, for example, coloring by heating of pabulum etc. is also depended on this reaction, and it will recently be observed.

[0003] The above-mentioned Maillard reaction advances as follows in the initial stage.

[Formula 3]



That is, the aldehyde group of grape sugar and the proteinic amino group join together first, a compound called a Schiff base arises, since it is structurally unstable, the hydrogen transfer in a molecule (AMADORI transition) happens promptly, and this Schiff base produces a stable AMADORI compound as compared with a Schiff base.

[0004] In a subsequent later stage, the above-mentioned AMADORI compound changes to a new grape-sugar derivative through loose dehydration, this derivative changes to another derivative named AGE (Advanced Glycosylation End Products) generically in irreversible further, and this another derivative forms new protein and a bridge formation object depending on the case. There are many portions unknown about the structure of these derivatives or a bridge formation object, and only a 2-furanyl-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole (abbreviated

name : FEI) are the grades known as a bridge formation object.

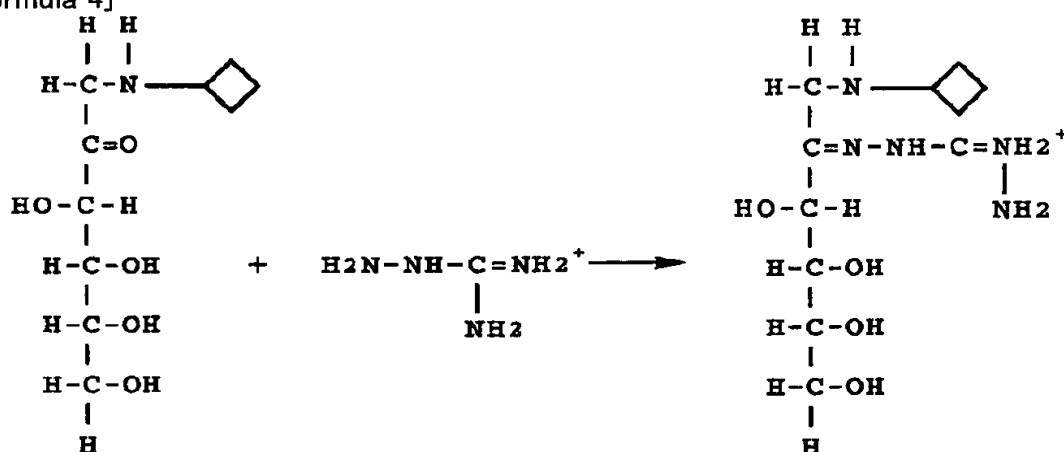
[0005] It \*\* and it is reported through the latest research that the above-mentioned AMADORI compound has various disorders especially diabetes, aging, and close relation. For example, Antohny Cerami Although, as for Ronald J.Koenig, hemoglobin A 1C is contained by high concentration in a diabetic's blood compared with healthy people and it has announced that the concentration is proportional to the blood sugar level, this hemoglobin A 1C is an AMADORI compound. moreover — the same — Antohny Cerami etc. — a group and other groups have detected many AMADORI compounds from the living body, and the diabetic has announced having 2 or the 3 times as many AMADORI compound as this compared with healthy people through this research

[0006] moreover, the opinion that such transition causes the so-called complication in diabetes although it will be expected that various protein in the living body is AGE-ized by the above-mentioned mechanism, and changes to the structure of cross linkage further, if a hyperglycemia state continues and a still more general degraded phenomenon — although — the opinion of being hung down also by the mechanism concerned is also advocated and it is also announced by the dura mater of the fact, a diabetic, or elderly people that Above AGE is accumulated

[0007] That is, if the medicine which can disassemble compounds, such as AGE which according to research which gave [ above-mentioned ] explanation suppressed the above-mentioned Maillard reaction or was once generated, is offered, it will be thought that the ebb by a diabetic complication and a diabetic degraded phenomenon can be suppressed, or the advance can be delayed.

[0008] The aging suppression constituent of the protein made from such a viewpoint and the protein aging suppression method using the medication constituent and this are indicated by JP,62-142114,A. Namely, the method currently indicated by this official report has active-nitrogen content substituents, such as an aminoguanidine. When this is prescribed for the patient including the Maillard-reaction product which has a carbonyl group like the aforementioned AMADORI product, and the medicine which can react, as shown in the following formula When the compound which has active-nitrogen content substituents, such as an aminoguanidine, reacts with the compound which has a carbonyl group like the aforementioned AMADORI product, it prevents that an AMADORI compound changes to a new grape-sugar derivative and new AGE in irreversible.

[Formula 4]



アマドリ生成物



[Problem(s) to be Solved by the Invention]

[0009] However, although he can understand chemically easily the mechanism in which it

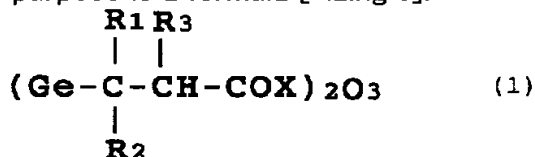
prevents that the above-mentioned aminoguanidine etc. reacts with an AMADORI product, and changes to a grape-sugar derivative and AGE with a new AMADORI product in irreversible, the compound which an aminoguanidine etc. reacts with an AMADORI product and generates is strange protein for a human body, and there is no guarantee about the safety.

[0010] Moreover, since it is expected that the medication period continues at a long period of time, it compares to the above-mentioned protein which an aminoguanidine etc. reacts with an AMADORI product and generates, and when the medicine containing the above-mentioned aminoguanidine etc. is prescribed for the patient for the purpose of proteinic aging suppression, the medical treatment of a diabetic complication, etc. as indicated by for example, the above-mentioned official report, the influence cannot be disregarded if toxic even when it is small.

[0011] this invention is made against the background of such conventional technology, the place made into the purpose can suppress or improve a Maillard reaction effectively, and it is in moreover offering the high medicine of safety.

[0012]

[Means for Solving the Problem] The composition of the Maillard-reaction suppression improvement agent which this invention adopted in order to attain the above-mentioned purpose is a formula [-izing 5].



It is characterized by making into an active principle the organic germanium compound expressed with (R1 or R3 shows among a formula a hydrogen atom or the salt [Y shows the compound which has basic groups, such as metals, such as sodium and a potassium, or a lysozyme, and a basic amino acid,] by which X is expressed with a hydroxyl group, an O-low-grade alkyl group, the amino group, or OY in the phenyl group which is not replaced [ low-grade alkyl groups, such as the same or a different methyl group, and an ethyl group,, substitution, or

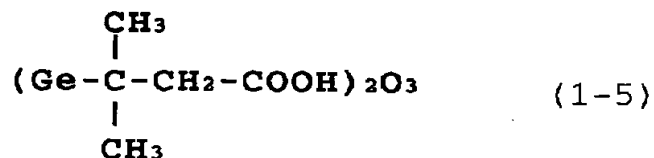
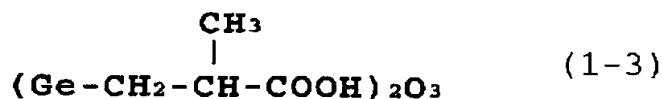
[0013] this invention is explained in detail below.

[0014] Since the Maillard-reaction suppression improvement agent of this invention makes the active principle the specific organic germanium compound expressed with the above-mentioned formula (1), if this compound is explained first, this will make a basic frame the gel mill propionic acid which the propionic-acid derivative which has three substituents R1, or R3 and the oxygen functional group OX, and the germanium atom combined, and the germanium atom and oxygen atom in the basic frame concerned will combine it at a rate of 2:3.

[0015] In the aforementioned substituent R1 or R3, Substituent Z shows the salt of a carvone by which Substituent X is expressed [ phenyl groups / the so-called low-grade alkyl group or the so-called phenyl groups which are replaced or are not replaced /, such as a hydrogen atom, and a methyl group, an ethyl group, a propyl group, a butyl, ] with a hydroxyl group, an O-low-grade alkyl group, the amino group, or OY in a hydrogen atom or the amino group here, respectively. Y shows the compound which has the base represented by basic amino acids, such as metals (however, not restricted to a monovalent thing), such as sodium and a potassium, a lysozyme, or a lysine.

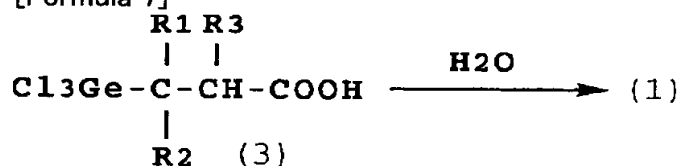
[0016] Moreover, substituents R1 and R2 can illustrate the following as an organic germanium compound which has similarly combined the substituent R3 with beta grade, therefore is used for the alpha position of a germanium atom at this invention agent.

[Formula 6]



[0017] It \*\* and the organic germanium compound of the above-mentioned structure can be manufactured by various methods. Namely, in the aforementioned formula (1), the compound of  $\text{X}=\text{OH}$  should just understand TORIHARO gel mill propionic acids, such as a TORIKURORU gel mill propionic acid (3) which introduced a substituent R1 or R3 beforehand, an added water part, as shown in the following reaction formula.

[Formula 7]



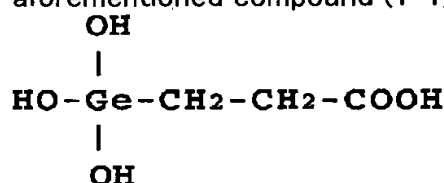
[0018] In a formula (1) moreover, a thing like an  $\text{X}=\text{O}$ -low-grade alkyl group For example, it changes into the acid halide which thionyl chloride etc. is made to act on the above-mentioned compound (3), and corresponds to it. What is necessary is just to understand an added water part that what is necessary is just to understand an added water part after making the alcohol corresponding to the above-mentioned low-grade alkyl group react to this acid halide, after  $\text{X}=\text{NH}_2$  also makes ammonia act for example, on the aforementioned acid halide in a formula (1).

[0019] Furthermore, that whose Y it is the salt by which X is expressed with OY in a formula (1), and is a metal is compoundable when what is the compound with which Y has a basic group follows a well-known acid-base reaction that what is necessary is just to make the metal hydroxide which corresponds to the compound (1) concerned act.

[0020] The result of instrumental analyses, such as a nuclear-magnetic-resonance absorption (NMR) spectrum about the organic germanium compound obtained as mentioned above and an

infrared-absorption (IR) spectrum, is supporting well that it is that the above-mentioned compound is indicated to be by the general formula (1).

[0021] In addition, it is equivalent to the state where they were isolated as a crystal, and germanium-oxygen combination receives hydrolysis in solution, for example, the formula showing the above-mentioned organic germanium compound is [Formula 8] with the aforementioned compound (1-1).



It turns out that the becoming structure is taken.

[0022] moreover — the inside of the above-mentioned compound — a compound (1-1) — comparatively — acquisition — it is desirable at an easy point

[0023] As already stated, although the Maillard-reaction suppression improvement agent of this invention makes the active principle the organic germanium compound expressed with the above-mentioned formula (1), especially about the medication root, it cannot receive a limit and can prescribe it for the patient taking-orally-wise, parenterally, or locally.

[0024] A limit is not received especially about dosage forms, either, well-known support etc. is used together if needed, and medicine is manufactured by partial application agents, such as parenteral agents, such as internal use agents, such as a tablet, powder, or a capsule, or injection, a lotion, or ointment.

[0025] Moreover, the content of the organic germanium compound in the Maillard-reaction suppression improvement agent of this invention is just about a 1-100mg/kg/day as dose if needed that what is necessary is just to consider as 5-500mg / 1 medication unit grade, corresponding to a symptom etc.

[0026] In addition, the toxicity of the organic germanium compound used by this invention is very low, for example, is 10g or more at 6g or more and a rat in LD50 of the mouse according to internal use with the aforementioned compound (1-1).

[0027]

[Example] Next, an example explains this invention still in detail.

[0028]

[Example 1] N alpha-t-butoxycarbonyl-L-lysine as a proteinic model compound The phosphate buffer solution containing 50mM(s) of (abbreviating to an N alpha-t-Boc-lysine hereafter), and 1M of a glucose (50 mM) After adding the above-mentioned organic germanium compound (1-1) to pH 7.4 so that the last concentration may become with 0, 1, 5, 10, and 50mM(s), respectively, It incubated for 15 days at 40 degrees C, and generation of AGE was measured with the degree of browning-izing (absorbance in 420nm), the consumption of an N alpha-t-Boc-lysine was measured by the high-speed liquid chromatograph (it abbreviates to the HPCL method hereafter), and the effect of the added organic germanium compound (1-1) was investigated. The result is shown in drawing 1 and drawing 2.

[0029] The organic germanium compound (1-1) suppressed generation of AGE in concentration dependence, and suppressed generation of AGE nearly completely by the concentration of 5 or 10mM(s) so that clearly from drawing 1. moreover, the same inclination — drawing 2 — being also alike — seeing, the organic germanium compound (1-1) suppressed consumption of an N alpha-t-Boc-lysine to about 10% by the concentration of 10mM These results show that the medicine of this invention has the depressor effect in the initial stage of a Maillard reaction.

[0030]

[Example 2] N alpha-t-butoxycarbonyl-N epsilon-fructose-L-lysine as a model compound of glycosylation protein The phosphate buffer solution containing 10mM(s) of (abbreviating to F-lysine hereafter) (50 mM) After adding the above-mentioned organic germanium compound (1-1) to pH 7.4 so that the last concentration may become with 0, 1, 5, 10, and 50mM(s), respectively. It incubated for 15 days at 40 degrees C, and generation of AGE was measured

with the degree of browning-izing (absorbance in 420nm), the amount of decomposition of F-lysine was measured by the high-speed liquid chromatograph, and the effect of the added organic germanium compound (1-1) was investigated. The result is shown in drawing 3 and drawing 4.

[0031] The organic germanium compound (1-1) suppressed generation of AGE nearly completely by the concentration of 5 or 50mM(s) so that clearly from drawing 3. Moreover, the organic germanium compound (1-1) suppressed consumption of F-lysine by the concentration of 5 or 50mM(s), and suppressed consumption of F-lysine to about 20% by the concentration of 50mM so that clearly from drawing 4. These results show that the medicine of this invention has the depressor effect in the inside of a Maillard reaction, or a later stage.

[0032] In addition, although the almost same effect was acquired when compounds other than the above (1-1) were used as an organic germanium compound, an effect was not seen, when [ most ] it replaced with an organic germanium compound and an aminoguanidine was used.

[0033]

[Example 3] Were [ 60-70-degree C ] under hot bath, and 20mg of a ribose, 20mg of an arginine, and 10ml of a methanol were made to react, flowing back, and, in addition to [ 0.1-0.3ml of acetic acids ] the 10 - 15-minute back, carried out vacuum concentration after further 5 - the 10-minute reaction. The acetic acid was removed by adding water a little on the way. Finally it dissolved in 1ml of water, and by the HPLC method, the Amadori-rearrangement product was isolated preparatively and it freeze-dried after preparative isolation. It mixed with the freeze-drying object of the above-mentioned Amadori-rearrangement product with 40mM sodium phosphate buffer solution of an organic germanium compound (1-1), or the sodium phosphate buffer solution 1 to 1 after suspending in the 4ml sodium phosphate buffer solution (pH 7.4, 0.1M), and incubated at 37 degrees C for 24 hours. 0.1ml was sampled with time and it analyzed by the HPLC method immediately. When it was not able to analyze immediately, cryopreservation was carried out at -20 degrees C.

[0034] As shown in drawing 5, the Amadori-rearrangement product almost disappeared in 18 hours, and the arginine increased what does not add an organic germanium compound (1-1). Moreover, before or after 11 minutes, the strange peak appeared and it has increased rapidly after the 9th hour. However, what added the organic germanium compound (1-1) had a very loose reduction of an Amadori-rearrangement product, as shown in drawing 6, and most of the increase in an arginine and the increase in a strange peak was not admitted. This shows that the Maillard reaction of the sugar with which this invention agent constitutes nucleic acids, such as a ribonucleic acid (RNA), is suppressed.

[0035]

[Example 4] To the female Splague-Dawley rat (21 totals, weights 240-270g), 65mg/after carrying out kg body weight intravenous injection and producing diabetes, the streptozocin was divided into two groups and made into the control group and the medication group. Put in the organic germanium compound (1-1) into drinking water, night was made to carry out oral extraction, and the dose was taken as 100mg/kg body weight. It collected blood at the time of hungry 4 and 8 or 14 weeks after, and the blood sugar level, glycosylated hemoglobin (it abbreviates to GHb hereafter), glycated albumin (it abbreviates to GA hereafter), and fructosamine (it abbreviates to Fru hereafter) were measured. GHb was an AFINITE chromatography by the mini column, and GA was measured by the HPCL method which used two sorts of columns, and checked similarly about weight, the amount of drinking water, and the amount of ingestion.

[0036] As GHb was in the inclination of the low value in a medication group and it was shown in drawing 7, GA is  $21.6 \pm 1.8\%$  (Mean $\pm$ SD) by the medication group, and showed the low value intentionally at 14-week o'clock as compared with  $23.8 \pm 2.3\%$  of the control group. The plasma albumin concentration at this time was  $1.9 \pm 0.3$  and  $2.0 \pm 0.2$  g/dl respectively. On the other hand, as shown in drawing 8, as for Fru, the medication group showed the low value by eight weeks more nearly intentionally than a control group. In 14 weeks, the fall at  $239 \pm 16$ micromol/L with a medication group more significant than  $267 \pm 26$ micromol/L of a control group was seen. In addition, the difference was not seen by weight, the amount of



control group was seen in fasting, the difference was not seen by weight, the amount of drinking water, and food intake by 2 between groups through progress. Similarly as for the difference, fasting blood sugar was not accepted by 2 between groups at the time of each blood collecting.

[0037] The above-mentioned result shows that an organic germanium compound (1-1) suppresses GURIKESHON of a plasma protein.

[0038]

[Example 5] To the female Splague-Dawley rat (21 totals, weights 240-270g), 65mg/kg body weight intravenous injection and producing diabetes, the streptozocin was divided into two groups and made into the control group and the medication group. Put in the organic germanium compound (1-1) into drinking water, night was made to carry out oral extraction, and the amount of medication was set to 100mg/kg body weight. After having slaughtered 14 weeks after, obtaining the abdominal skin and the tendon of a tail and extracting a collagen from an organization, it solubilized by collagenase processing and the fluorescence was measured on excitation wavelength 370nm and the absorption wavelength of 440nm. Hydroxyproline was simultaneously measured by the HPLC method, the amount of collagens was calculated, and fluorescence intensity was amended with this value.

[0039] The fluorescence of a skin collagen was compared with  $2.32 \pm 0.24$  (arbitrary units/mg collagen, Mean  $\pm$  SD) of a control group as shown in drawing 9, and it indicated the low value to be  $1.95 \pm 0.29$  intentionally by the medication group. moreover, it is shown in drawing 10 — as — the tendon of a tail — the fluorescence of a collagen was too compared with  $2.59 \pm 0.69$  and  $2.01 \pm 0.18$  by the medication group at the control group, respectively, and the significant fall was seen. In addition, 4 under progress, the fasting blood sugar for 8 or 14 weeks, weight, the amount of drinking water, a meal. The difference was not seen in 2 between groups by object intake.

[0040] Like a collagen, GURIKESHON of the late protein of a metabolic rate in the living body is considered to be set to one of aging or the causes of diabetic complications, as a result of making a Maillard-reaction later stage product with the structure of cross linkage. the above-mentioned result — an organic germanium compound (1-1) — the skin and a tendon — suppressing GURIKESHON of a collagen is shown

[0041]

[Example 6] To 20 patients diagnosed as diabetes by 75g glucose tolerance test, the day was prescribed for the patient during February in 750mg /of an organic germanium compound (1-1), and the blood serum fructosamine medication before and after medication was measured. According to the conventional method, measurement of blood serum fructosamine made the AMADORI standard standard, added the sample or the standard to the NTB solution, incubated at 37 degrees C, and was performed by measuring the coloring.

[0042] The result is shown in drawing 11. A patient's blood serum fructosamine medicated with the organic germanium compound (1-1) was falling as compared with the value before medication so that clearly from this drawing 11.

[0043]

[Effect of the Invention] this invention can make a base resin the organic germanium compound expressed with the aforementioned formula (1), can also set it to any of the first stage and the second half, and can suppress or improve a Maillard reaction effectively — it excels. When a living body is medicated with this invention agent according to such an effect, it can be said that it is effective in the complication of the diabetes of the ketoacidosis of diabetes nature, infection, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, neuropathy, a cerebral blood vessel obstacle, and others.

[0044] And since the organic germanium compound expressed with a formula (1) does not have the AMADORI product and the functional group which reacts, unlike an aminoguanidine etc., it does not generate strange protein for a human body in the living body. Furthermore, the organic germanium compound expressed with a formula (1) is not what shows a side effect when a medicine is prescribed for the patient, and since the safety is made very high, even if it continues and a long period of time is medicated, for example for the purpose of the medical treatment of a diabetic complication etc., it can be said that possibility of doing a bad

influence to a living body is very low.

[0045] In addition, if medication of this invention agent is started after diagnosing as diabetes, since it will be discovered to end position for ten years after a diabetic complication is generally diagnosed as diabetes, it is thought that it can be prevented or delayed and the prevention-effect of the aforementioned complication can also expect the manifestation of a complication to this invention agent in this meaning.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is a graph which shows that generation of AGE is suppressed by this invention agent.

[Drawing 2] Drawing 2 is a graph which shows that consumption of an N alpha-t-Boc-lysine is suppressed by this invention agent.

[Drawing 3] Drawing 3 is a graph which shows that generation of AGE from F-lysine is suppressed by this invention agent.

[Drawing 4] Drawing 4 is a graph which shows that decomposition of F-lysine is suppressed by this invention agent.

[Drawing 5] Drawing 5 is a graph which shows decomposition for [ from the ribose and arginine when not adding this invention agent ] Amadori-rearrangement generation.

[Drawing 6] Drawing 6 is a graph which shows decomposition for [ from the ribose and arginine at the time of adding this invention agent ] Amadori-rearrangement generation.

[Drawing 7] Drawing 7 is a graph which shows that glycated albumin of a rat falls by this invention agent.

[Drawing 8] Drawing 8 is a graph which shows that the fructosamine of a rat falls by this invention agent.

[Drawing 9] Drawing 9 is a graph which shows that the fluorescence of the skin collagen of a rat falls by this invention agent.

[Drawing 10] drawing 10 — this invention agent — the tendon of the tail of a rat — it is the graph which shows that the fluorescence of a collagen falls

[Drawing 11] Drawing 11 is a graph which shows that a diabetic's blood serum fructosamine falls by this invention agent.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-255130

(43) 公開日 平成5年(1993)10月5日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07B 63/04		7419-4H		
C07F 7/30		B 8018-4H		
		D 8018-4H		
C07K 3/08				
15/14		7731-4H		

審査請求 未請求 請求項の数3 (全12頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-91685

(22) 出願日 平成4年(1992)3月16日

(71) 出願人 391001860

株式会社浅井ゲルマニウム研究所  
東京都千代田区神田鍛冶町3丁目7番地

(72) 発明者 柿本 紀博

東京都町田市本町田3599-23

(72) 発明者 中村 國衛

神奈川県相模原市古淵3130-10

(74) 代理人 弁理士 小林 雅人 (外1名)

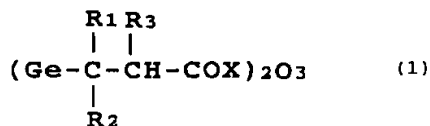
(54) 【発明の名称】 メイラード反応抑制改善剤

(57) 【要約】

【目的】 効果的にメイラード反応を抑制或いは改善することができ、しかも長期間投与に際しても安全性の高い薬剤を提供する。

【構成】 式

【化1】



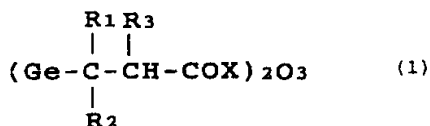
(式中、 $\text{R}_1$ 乃至 $\text{R}_3$ は水素原子又は同一或いは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基又は置換若しくは無置換のフェニル基を、 $\text{X}$ は水酸基、 $\text{O}$ -低級アルキル基、アミノ基又は $\text{OY}$ される塩 [ $\text{Y}$ はナトリウム、カリウム等の金属又はリゾチム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す] をそれぞれ示す) で表される有機ゲルマニウム化合物を有効成分とすることを特徴とする。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】

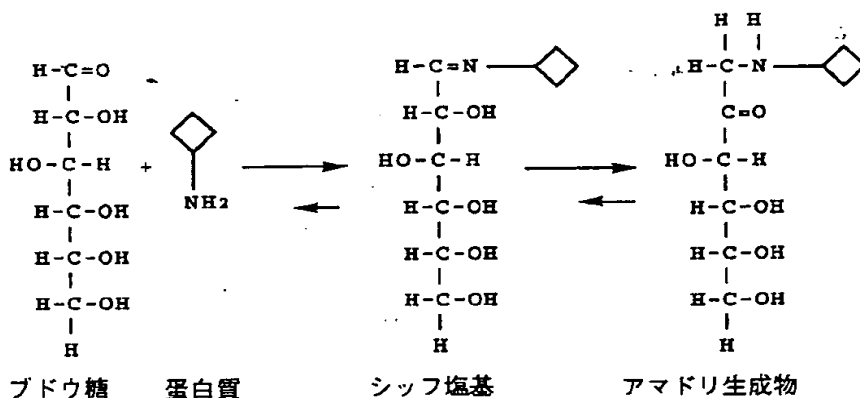
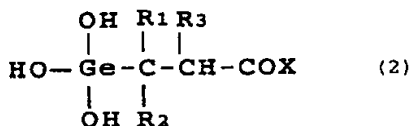


(式中、 $\text{R}_1$ 乃至 $\text{R}_3$ は水素原子又は同一或いは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基又は置換若しくは無置換のフェニル基を、 $\text{X}$ は水酸基、 $\text{O}$ -低級アルキル基、アミノ基又は $\text{OY}$ で表される塩〔 $\text{Y}$ はナトリウム、カリウム等の金属又はリゾチム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す〕をそれぞれ示す)で表される有機ゲルマニウム化合物を有効成分とすることを特徴とするメイラード反応抑制改善剤。

【請求項2】 式(1)において、 $\text{R}_1$ 乃至 $\text{R}_3$ が水素原子、 $\text{X}$ が水酸基である有機ゲルマニウム化合物を主剤とする請求項1に記載のメイラード反応抑制改善剤。

【請求項3】 式(1)で表される有機ゲルマニウム化合物は、水中において

【化2】



→ AGE

即ち、まずブドウ糖のアルデヒド基と蛋白質のアミノ基とが結合してシッフ塩基という化合物が生じ、このシッフ塩基は構造的に不安定であるため、速やかに分子内水素転移(アマドリ転移)が起こり、シッフ塩基に比較して安定なアマドリ化合物を生じるのである。

【0004】 その後の後期段階では、上記アマドリ化合

2

で表される構造を有するものである請求項1に記載のメイラード反応抑制改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、メイラード反応抑制改善剤に関するものであり、更に詳しくは、有機ゲルマニウム化合物を主剤とし、優れた抑制及び改善効果を示すメイラード反応抑制改善剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 メイラード反応とは、糖と、蛋白質のアミノ基との結合に始まり、最終的に褐色化合物に至る一連の反応の総称であり、例えば食物等の加熱による着色もこの反応によるとされているが、このメイラード反応が糖と蛋白質との非酵素的反応であるところから、生体内でも生じることが予想され、最近になって注目されることとなった。

【0003】 上記メイラード反応は、その初期段階では以下のように進行する。

【化3】

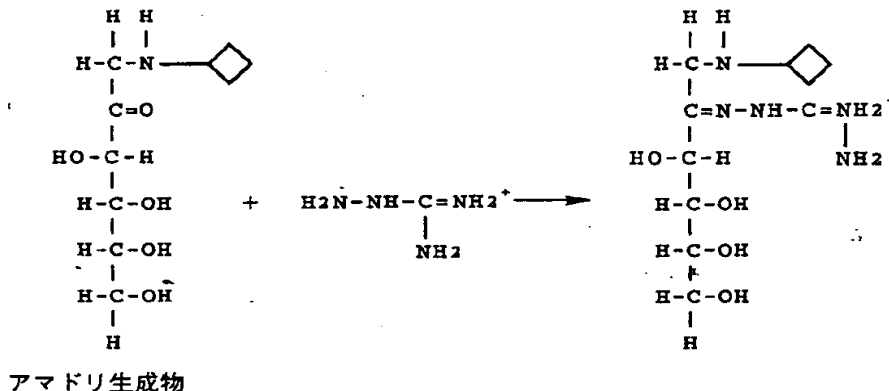
物は緩やかな脱水反応を経て新たなブドウ糖誘導体に変化し、更にこの誘導体がAGE (Advanced Glycosylation End Products)と総称される別の誘導体へと非可逆的に変化し、場合によってはこの別の誘導体が新たな蛋白質と架橋体を形成する。これら誘導体や架橋体の構造については不明な部分が多く、唯一、2-フラニル-4

3

(5) - (2-フラニル) - 1H-イミダゾール (略称: FEI) が架橋体として知られている程度である。

【0005】而して、上記アマドリ化合物は各種疾患、特に糖尿病や老化と密接な関連のあることが、最近の研究を通じ報告されている。例えば、Antohny Cerami と Ronald J. Koenigは、糖尿病患者の血液中には、健康人に比べて高い濃度でヘモグロビンA<sub>1c</sub>が含まれており、その濃度は血糖値に比例することを発表しているが、このヘモグロビンA<sub>1c</sub>はアマドリ化合物である。又、同じくAntohny Cerami 等のグループ及び他のグループは数多くのアマドリ化合物を生体から検出しており、この研究を通じ、糖尿病患者は、健康人に比べて2乃至3倍のアマドリ化合物を有していることを発表している。

【0006】又、高血糖状態が続くと、体内の各種蛋白質が上記のメカニズムによりAGE化され、更に架橋構造へと変化することが予想されるが、このような推移が糖尿病における所謂合併症を引き起こすという説や、更には一般的な老化現象もが当該機構でもたらされるという説も提唱されており、事実、糖尿病患者や高齢者の硬膜には、上記AGEが蓄積されることも発表されている。



#### 【発明が解決しようとする問題点】

【0009】しかしながら、上記アミノグアニジン等がアマドリ生成物と反応し、アマドリ生成物が新たなブドウ糖誘導体としてAGEへと非可逆的に変化することを防止するという機構は、化学的には容易に理解できるものの、アミノグアニジン等がアマドリ生成物と反応して生成する化合物は、人体にとっては未知の蛋白質であり、その安全性についての保証は全く無い。

【0010】又、上記アミノグアニジン等を含む薬剤が、例えば上記公報に記載されているように蛋白質の老化抑制や、糖尿病の合併症の治療等を目的として投与される場合、その投与期間は長期に亘ることが予想される

4

【0007】即ち、上記説明したような研究によれば、上記メイラード反応を抑制するか、或いは、一旦生成したAGE等の化合物を分解することができる薬剤が提供されれば、糖尿病の合併症や老化現象による衰退を抑制したりその進行を遅らせることができるものと考えられる。

【0008】特開昭62-142114号公報には、このような観点からなされた蛋白質の老化抑制組成物、その投薬組成物及びこれを用いた蛋白質老化抑制方法が開示されている。即ち、この公報に開示されている方法は、例えばアミノグアニジン等の活性窒素含有置換基を有し、前記アマドリ生成物のようなカルボニル基を有するメイラード反応生成物と反応することのできる薬剤を含むものであって、これを投与した場合、下記式に示すように、アミノグアニジン等の活性窒素含有置換基を有する化合物が前記アマドリ生成物のようなカルボニル基を有する化合物と反応することにより、アマドリ化合物が新たなブドウ糖誘導体としてAGEへと非可逆的に変化することを防止するというものである。

#### 【化4】

ので、アミノグアニジン等がアマドリ生成物と反応して生成する上記蛋白質に例えわずかでも毒性等があれば、その影響は無視し得ないものとなる可能性がある。

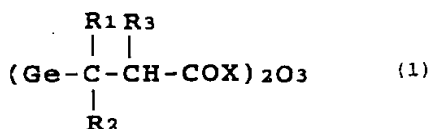
【0011】本発明は、このような従来技術を背景としてなされたものであり、その目的とするところは、効果的にメイラード反応を抑制或いは改善することのでき、しかも安全性の高い薬剤を提供することにある。

#### 【0012】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために本発明が採用したメイラード反応抑制改善剤の構成は、式

#### 【化5】

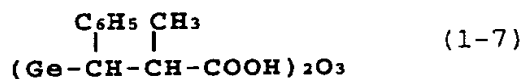
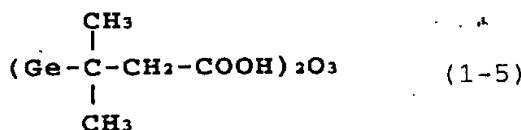
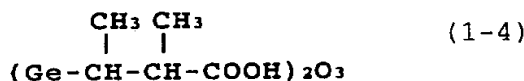
5



(式中、 $\text{R}_1$  乃至  $\text{R}_3$  は水素原子又は同一或いは異なるメチル基、エチル基等の低級アルキル基又は置換若しくは無置換のフェニル基を、 $\text{X}$  は水酸基、 $\text{O}$ -低級アルキル基、アミノ基又は  $\text{OY}$  で表される塩 [ $\text{Y}$  はナトリウム、カリウム等の金属又はリゾチーム、塩基性アミノ酸等の塩基性基を有する化合物を示す] をそれぞれ示す) で表される有機ゲルマニウム化合物を有効成分とすることを特徴とするものである。

【0013】以下に本発明を詳細に説明する。

【0014】本発明のメイラード反応抑制改善剤は、上記式(1)で表わされる特定の有機ゲルマニウム化合物を有効成分としているので、まずこの化合物について説明すると、これは3つの置換基  $\text{R}_1$  乃至  $\text{R}_3$  と酸素官能基  $\text{O}$   $\text{X}$  とを有するプロピオン酸誘導体とゲルマニウム原子と



【0017】而して、上記構造の有機ゲルマニウム化合物は様々な方法により製造することができる。即ち、前記式(1)において  $\text{X}=\text{OH}$  の化合物は、例えば下記反応式に示すように、予め置換基  $\text{R}_1$  乃至  $\text{R}_3$  を導入してお

6

が結合したゲルミルプロピオン酸を基本骨格とし、当該基本骨格におけるゲルマニウム原子と酸素原子とが2:3の割合で結合したものである。

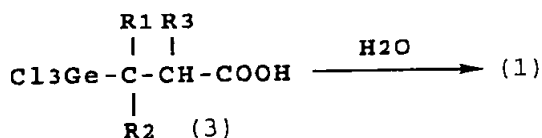
【0015】ここで前記置換基  $\text{R}_1$  乃至  $\text{R}_3$  は水素原子や、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のいわゆる低級アルキル基又は置換され若しくは置換されていないフェニル基を、置換基  $\text{Z}$  は水素原子又はアミノ基を、置換基  $\text{X}$  は水酸基、 $\text{O}$ -低級アルキル基、アミノ基又は  $\text{OY}$  で表わされるカルボンの塩をそれぞれ示している。 $\text{Y}$  はナトリウム、カリウム等の金属(但し、一価のものに限られない)又はリゾチーム或いはリジン等の塩基性アミノ酸に代表される塩基性を有する化合物を示している。

【0016】又、置換基  $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  はゲルマニウム原子の  $\alpha$  位に、置換基  $\text{R}_3$  は同じく  $\beta$  位に結合しており、従って本発明剤に使用する有機ゲルマニウム化合物としては以下のものを例示することができる。

【化6】

たトリクロルゲルミルプロピオン酸(3)等のトリハロゲルミルプロピオン酸を加水分解すれば良い。

【化7】



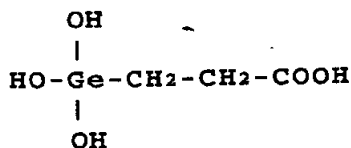
【0018】又、式(1)においてX=O-低級アルキル基のようなものは、例えば、上記化合物(3)にチオニクロライド等を作用させて対応する酸ハロゲン化物に変換し、この酸ハロゲン化物に対し上記低級アルキル基に対応するアルコールを反応させた後に、加水分解すれば良く、又、式(1)においてX=NH<sub>2</sub>ものは、例えば前記酸ハロゲン化物にアンモニアを作用させた後に加水分解すれば良い。

【0019】更に、式(1)においてXがOYで表わされる塩であり、Yが金属であるものは、当該化合物(1)に対に対応する金属水酸化物を作用させれば良く、又、Yが塩基性基を有する化合物であるものも、公知の酸-塩基反応に従うことにより合成することができる。

【0020】上記のようにして得られた有機ゲルマニウム化合物についての核磁気共鳴吸収(NMR)スペクトルや赤外線吸収(IR)スペクトル等の機器分析の結果は、上記の化合物が一般式(1)で示されるものであることを良く支持している。

【0021】尚、上記有機ゲルマニウム化合物を表わす式は、それらを結晶として単離した状態に相当するもので、水溶液中ではゲルマニウム-酸素結合が加水分解を受け、例えば前記化合物(1-1)では、

【化8】



なる構造をとることがわかっている。

【0022】又、上記化合物中では、化合物(1-1)が比較的人手容易である点で、好ましい。

【0023】すでに述べたように、本発明のメイラード反応抑制改善剤は、上記式(1)で表わされる有機ゲルマニウム化合物を有効成分としているものであるが、その投与ルートについては特に制限を受けることはなく、経口的、非経口的或いは局所的に投与することができる。

【0024】剤形についても特に制限を受けることはなく、必要に応じ公知の担体等を併用して、錠剤、散剤或いはカプセル剤等の経口投与剤、又は、注射剤等の非経口剤、ローション又は軟膏等の局所適用剤に製剤されるものである。

【0025】又、本発明のメイラード反応抑制改善剤における有機ゲルマニウム化合物の含有量は、必要に応じ、例えば5~500mg/1投与単位程度とすればよ

く、投与量としては、症状等に応じ、例えば1~100mg/Kg/日程度とすればよい。

【0026】尚、本発明で使用する有機ゲルマニウム化合物の毒性は極めて低く、例えば前記化合物(1-1)では、経口投与によるマウスのLD<sub>50</sub>で6g以上、ラットでは10g以上である。

【0027】

【実施例】次に本発明を実施例により更に詳細に説明する。

【0028】

【実施例1】蛋白質のモデル化合物としてのN $\alpha$ -t-butoxycarbonyl-L-lysine(以下、N $\alpha$ -t-Boc-リジンと略す)の50mMとグルコースの1Mとを含有するリン酸緩衝液(50mM、pH7.4)に、上記有機ゲルマニウム化合物(1-1)を最終濃度がそれぞれ0、1、5、10及び50mMとなるように添加した後、40℃で15日間インキュベートし、AGEの生成を褐変化度(420nmにおける吸光度)で、N $\alpha$ -t-Boc-リジンの消費量を高速液体クロマトグラフ(以下、HPLC法と略す)で測定し、添加した有機ゲルマニウム化合物(1-1)の効果を調べた。その結果を図1及び図2に示す。

【0029】図1から明らかなように、有機ゲルマニウム化合物(1-1)は、濃度依存的にAGEの生成を抑制し、5乃至10mMの濃度でAGEの生成をほぼ完全に抑制した。又、同様の傾向は図2にもみられ、有機ゲルマニウム化合物(1-1)は、10mMの濃度でN $\alpha$ -t-Boc-リジンの消費を10%程度に抑制した。これらの結果は、本発明の薬剤がメイラード反応の初期段階での抑制効果を有することを示すものである。

【0030】

【実施例2】グリコシル化蛋白質のモデル化合物としてのN $\alpha$ -t-butoxycarbonyl-N $\epsilon$ -fructose-L-lysine(以下、F-リジンと略す)の10mMを含有するリン酸緩衝液(50mM、pH7.4)に、上記有機ゲルマニウム化合物(1-1)を最終濃度がそれぞれ0、1、5、10及び50mMとなるように添加した後、40℃で15日間インキュベートし、AGEの生成を褐変化度(420nmにおける吸光度)で、F-リジンの分解量を高速液体クロマトグラフで測定し、添加した有機ゲルマニウム化合物(1-1)の効果を調べた。その結果を図3及び図4に示す。

【0031】図3から明らかなように、有機ゲルマニウム化合物(1-1)は、5乃至50mMの濃度でAGEの生成をほぼ完全に抑制した。又、図4から明らかな



うに、有機ゲルマニウム化合物(1-1)は、5乃至50 mMの濃度でF-リジンの消費を抑制し、50 mMの濃度ではF-リジンの消費を20%程度に抑制した。これらの結果は、本発明の薬剤がメイラード反応の中乃至後期段階での抑制効果を有することを示すものである。

【0032】尚、有機ゲルマニウム化合物として上記(1-1)以外の化合物を使用した場合も、ほぼ同様の効果が得られたが、有機ゲルマニウム化合物に代えてアミノグアニジンを使用した場合は、ほとんど効果がみられなかった。

#### 【0033】

【実施例3】リボースの20 mgとアルギニンの20 mg及びメタノールの10 mlを、60~70℃の温浴中で、還流しながら反応させ、10~15分後に酢酸0.1~0.3 ml加えさらに5~10分反応後、減圧濃縮した。途中で水を少量加えることにより、酢酸を除去した。最終的に水1 mlに溶解し、HPLC法によってアマドリ転位生成物を分取し、分取後に凍結乾燥した。上記アマドリ転位生成物の凍結乾燥物を4 mlのリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4, 0.1 M)に懸濁後、有機ゲルマニウム化合物(1-1)の40 mMリン酸ナトリウム緩衝液あるいはリン酸ナトリウム緩衝液と1対1に混和し、37℃で24時間インキュベートした。経時的に0.1 mlをサンプリングし、ただちにHPLC法にて分析した。ただちに分析できない時は-20℃で凍結保存した。

【0034】有機ゲルマニウム化合物(1-1)を加えないものは、図5に示すように18時間でアマドリ転位生成物がほとんど消滅し、アルギニンが増加した。また、11分前後に未知のピークが表われ、9時間目以後急激に増加してきた。しかし、有機ゲルマニウム化合物(1-1)を加えたものは、図6に示すようにアマドリ転位生成物の減少が非常にゆるやかで、また、アルギニンの増加、未知ピークの増加はほとんど認められなかった。これは、本発明剤がリボ核酸(RNA)等の核酸を構成する糖のメイラード反応を抑制することを示すものである。

#### 【0035】

【実施例4】雌のSplague-Dawleyラット(総数21匹、

チェックした。

【0036】GHbは投与群で低値の傾向にあり、又、図7に示すようにGAは14週時に投与群で $21.6 \pm 1.8\%$  (Mean $\pm$ SD)であり、対照群の $23.8 \pm 2.3\%$ に比して有意に低値を示した。この時の血漿アルブミン濃度は、各々 $1.9 \pm 0.3$ 、 $2.0 \pm 0.2$  g/dlであった。一方、図8に示すようにFruは8週で投与群は対照群より有意に低値を示した。14週では投与群が $239 \pm 16 \mu\text{mol/L}$ で、対照群の $267 \pm 26 \mu\text{mol/L}$ より有意の低下がみられた。尚、経過を通じて、体重、飲水量、食物摂取量には2群間で差はみられなかった。空腹時血糖値も各々の採血時において同様に2群間で差は認められなかった。

【0037】上記の結果は、有機ゲルマニウム化合物(1-1)が血漿蛋白のグリケーションを抑制することを示すものである。

#### 【0038】

【実施例5】雌のSplague-Dawleyラット(総数21匹、体重240~270 g)に対し、ストレプトゾシンを65 mg/Kg body weight静注して糖尿病を作製した後、2群に分け、対照群及び投与群とした。有機ゲルマニウム化合物(1-1)を飲水中に入れ、夜間に経口採取させ、投与量は100 mg/kg body weightとした。14週後に屠殺して腹部の皮膚と尾の腱を得、組織よりコラーゲンを抽出した後、コラーゲナーゼ処理で可溶化し、その蛍光を励起波長370 nm、吸収波長440 nmで測定した。同時にHydroxyprolineをHPLC法で測定し、コラーゲン量を算定して、この値で蛍光強度を補正した。

【0039】皮膚コラーゲンの蛍光は、図9に示すように対照群の $2.32 \pm 0.24$  (arbitrary units/mg collagen, Mean $\pm$ SD)に比し、投与群では $1.95 \pm 0.29$ と有意に低値を示した。又、図10に示すように尾の腱コラーゲンの蛍光は、それぞれ $2.59 \pm 0.69$ 及び $2.01 \pm 0.18$ とやはり投与群で対照群に比し有意な低下がみられた。尚、経過中の4, 8, 14週の空腹時血糖値、体重、飲水量、食物摂取量には、2群間では差はみられなかった。

【0040】コラーゲンのように生体内での代謝速度の遅い蛋白質のグリケーションは、架橋構造を持つメイラード反応後期段階生成物を作る結果、老化や糖尿病合併症の原因のひとつになると考えられている。上記の結果

とにより行った。

【0042】その結果を図11に示す。この図11から明らかなように、有機ゲルマニウム化合物(1-1)を投与された患者の血清フルクトサミンは、投与前の値に比較して低下していた。

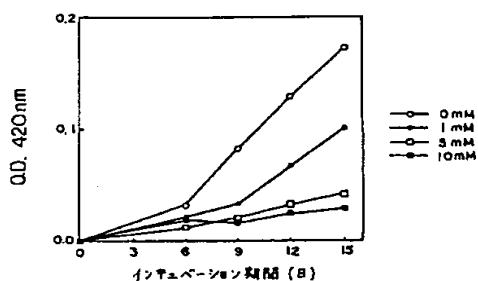
#### 【0043】

【発明の効果】本発明は、前記式(1)で表される有機ゲルマニウム化合物を主剤とし、初期及び後期のいずれにおいても効果的にメイラード反応を抑制或いは改善することのできる優れたものである。このような効果により、本発明剤を生体に投与した場合は、例えば糖尿病性のケトアシドーシス、感染症、網膜症、腎症、神経障害、脳血管障害その他の糖尿病の合併症に有効であるといえることができる。

【0044】そして、式(1)で表される有機ゲルマニウム化合物は、アマドリ生成物と反応する官能基を有していないので、アミノグアニジン等と異なり、人体にとって未知の蛋白質を生体内で生成することがない。更に、式(1)で表される有機ゲルマニウム化合物は投与された際に副作用を示すものではなく、且つ、その安全性は極めて高いとされているので、例えば糖尿病の合併症の治療等を目的として長期に亘り投与されても、生体に対し悪影響を及ぼす可能性は極めて低いといえることができる。

【0045】尚、糖尿病の合併症は、一般に糖尿病と診断されてから10年後位に発現するので、糖尿病と診断されてから本発明剤の投与を開始すれば、合併症の発現を防止或いは遅延することができると考えられ、この意

【図1】



味で本発明剤には前記合併症の予防効果も期待することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明剤によりAGEの生成が抑制されることを示すグラフである。

【図2】図2は本発明剤によりNα-t-Boc-リジンの消費が抑制されることを示すグラフである。

【図3】図3は本発明剤によりF-リジンからのAGEの生成が抑制されることを示すグラフである。

10 【図4】図4は本発明剤によりF-リジンの分解が抑制されることを示すグラフである。

【図5】図5は本発明剤を添加しない場合のリボースとアルギニンからのアマドリ転位生成成分の分解を示すグラフである。

【図6】図6は本発明剤を添加した場合のリボースとアルギニンからのアマドリ転位生成成分の分解を示すグラフである。

【図7】図7は本発明剤によりラットのglycated albuminが低下することを示すグラフである。

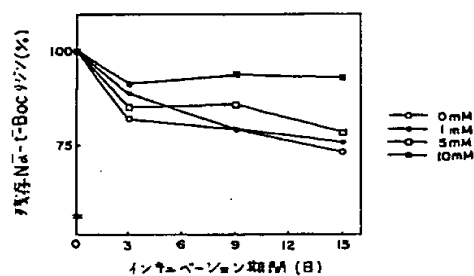
20 【図8】図8は本発明剤によりラットのフルクトサミンが低下することを示すグラフである。

【図9】図9は本発明剤によりラットの皮膚コラーゲンの蛍光が低下することを示すグラフである。

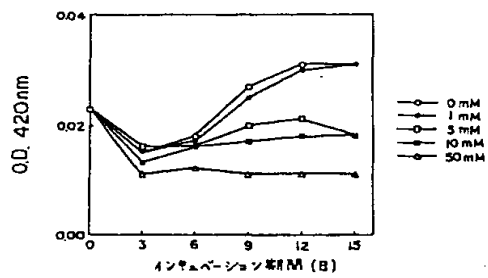
【図10】図10は本発明剤によりラットの尾の腱コラーゲンの蛍光が低下することを示すグラフである。

【図11】図11は本発明剤により糖尿病患者の血清フルクトサミンが低下することを示すグラフである。

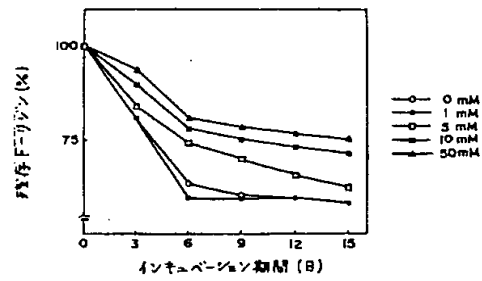
【図2】



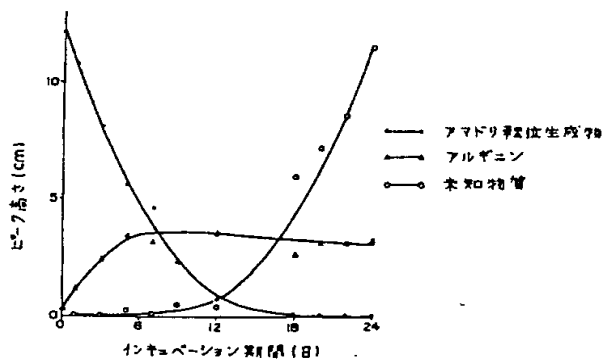
【図3】



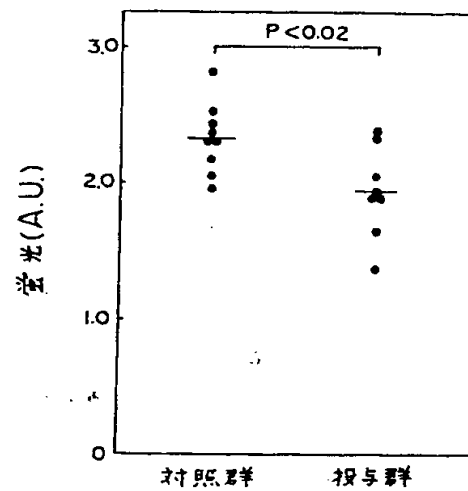
【図4】



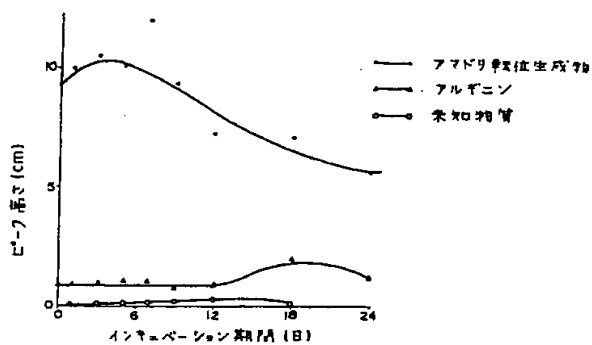
【図5】



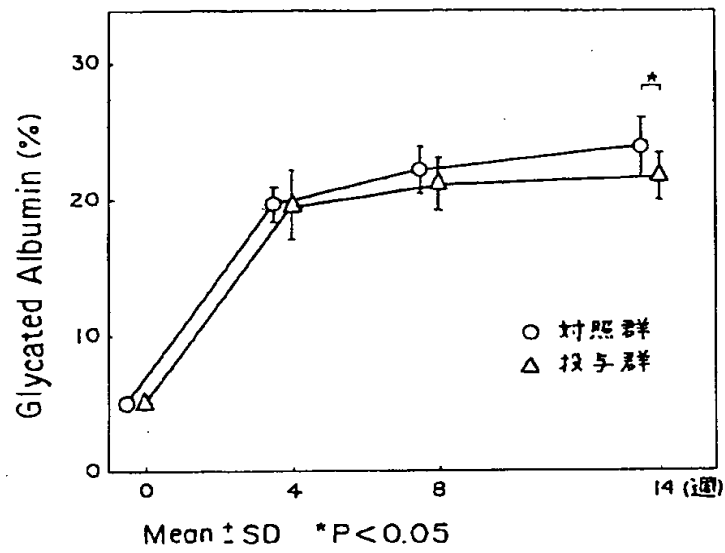
【図9】



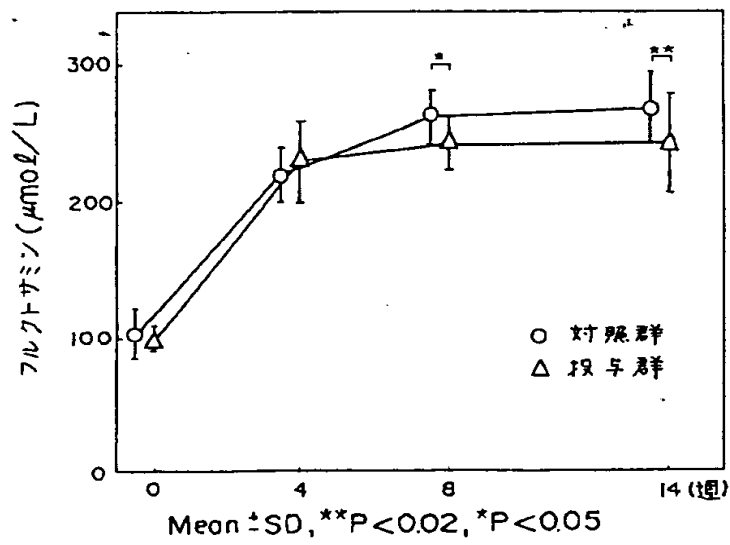
【図6】



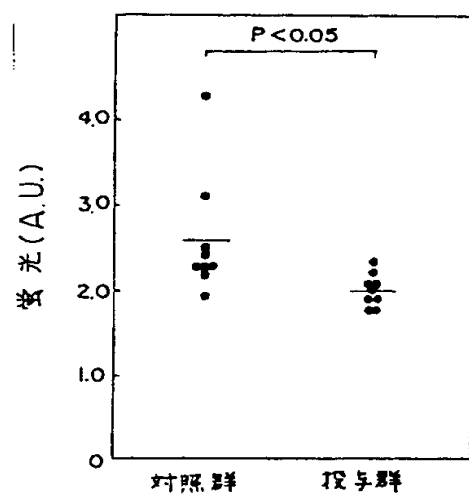
【図7】



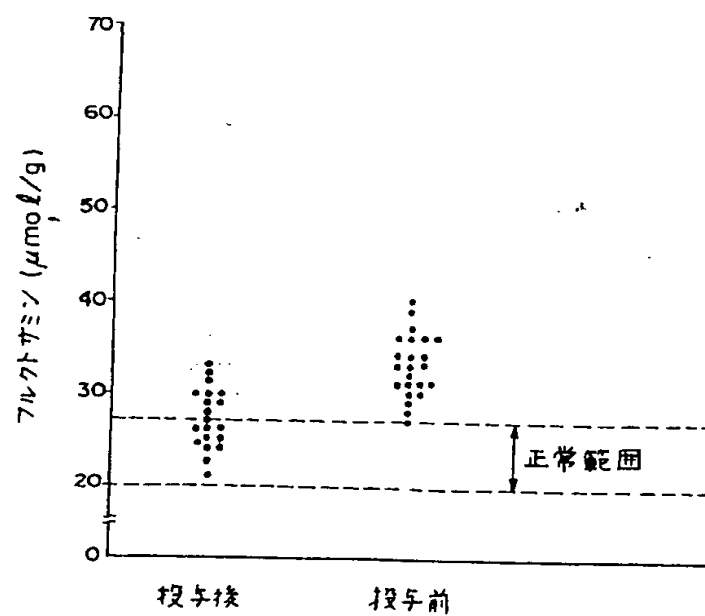
【図8】



【図10】



【図11】



## 【手続補正書】

【提出日】平成5年5月13日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0004】その後の後期段階では、上記アマドリ化合物は緩やかな脱水反応を経て新たなブドウ糖誘導体に変化し、更にこの誘導体がAGE (Advanced Glycosylation End Products) と総称される別の誘導体へと非可逆的に変化し、場合によってはこの別の誘導体が新たな蛋白質と架橋体を形成する。これら誘導体や架橋体の構造については不明な部分が多い。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0015】ここで前記置換基R<sub>1</sub>乃至R<sub>3</sub>は水素原子や、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のいわゆる低級アルキル基又は置換され若しくは置換されていないフェニル基を、置換基Xは水酸基、O-低級アルキル基、アミノ基又はOYで表わされるカルボン酸の塩をそれぞれ示している。Yはナトリウム、カリウム等の金属（但し、一価のものに限られない）又はリゾチム

或いはリジン等の塩基性アミノ酸に代表される塩基性を有する化合物を示している。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0028】

【実施例1】蛋白質のモデル化合物としてのN $\alpha$ -t-butoxycarbonyl-L-lysine（以下、N $\alpha$ -t-Boc-リジンと略す）の50mMとグルコースの1Mとを含有するリン酸緩衝液（50mM、pH7.4）に、上記有機ゲルマニウム化合物（1-1）を最終濃度がそれぞれ0、1、5及び10mMとなるように添加した後、40℃で15日間インキュベートし、AGEの生成を褐変度（420nmにおける吸光度）で、N $\alpha$ -t-Boc-ジンの消費量を高速液体クロマトグラフ（以下、HPLC法と略す）で測定し、添加した有機ゲルマニウム化合物（1-1）の効果を調べた。その結果を図1及び図2に示す。

## 【手続補正4】

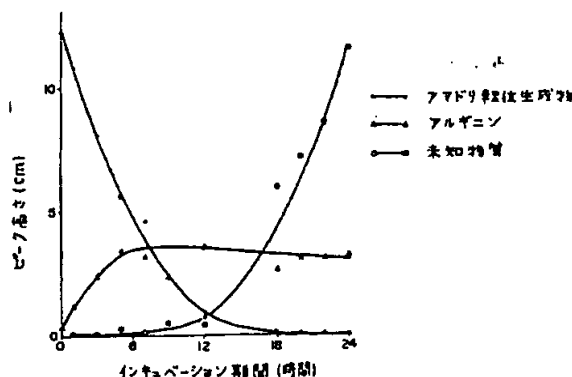
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図5

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【図5】



## 【手続補正5】

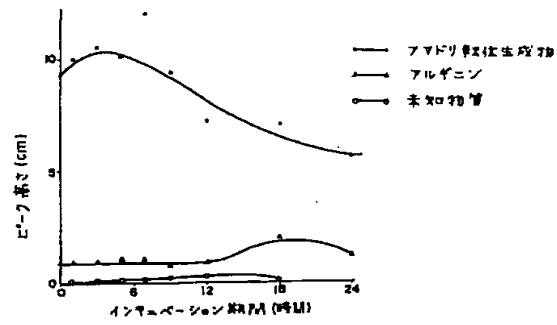
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図6

【補正方法】変更

【補正内容】

【図6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>  
// A61K 31/28

識別記号	庁内整理番号
ADD	8413-4C
ADP	8413-4C
AGZ	8413-4C

F I

技術表示箇所